

1. LEGEMIDLETS NAVN

Oksaliplatin SUN 5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én ml konsentrat inneholder 5 mg oksaliplatin.

Ett hetteglass med 10 ml konsentrat inneholder 50 mg oksaliplatin.

Ett hetteglass med 20 ml konsentrat inneholder 100 mg oksaliplatin.

Ett hetteglass med 40 ml konsentrat inneholder 200 mg oksaliplatin.

Hjelpestoff med kjent effekt
laktosemonohydrat

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs løsning uten partikler med pH mellom 4,00 og 7,00 og osmolalitet mellom 125 og 165 mOsm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Oksaliplatin i kombinasjon med 5-fluorouracil (5-FU) og folinsyre (FA) er indisert for:

- adjuvant behandling av stadium III (Dukes' C) tykktarmskreft etter fullført reseksjon av primær tumoren
- behandling av metastaserende kolorektalkreft.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

KUN FOR VOKSNE

Den anbefalte dosen for oksaliplatin ved adjuvant behandling er 85 mg/m² gitt intravenøst annenhver uke i 12 behandlingskurer (6 måneder).

Den anbefalte dosen for oksaliplatin i behandling av metastaserende kolorektalkreft er 85 mg/m² gitt intravenøst annenhver uke inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Doseringen skal justeres i samsvar med pasientens toleranse overfor legemidlet (se punkt 4.4).

Oksaliplatin skal alltid administreres før fluoropyrimidiner – dvs. 5-fluorouracil.

Oksaliplatin administreres som en 2- til 6-timers intravenøs infusjon i 250 til 500 ml 5% glukoseløsning for å gi en konsentrasjon på mellom 0,2 mg/ml og 0,70 mg/ml. 0,70 mg/ml er den høyeste konsentrasjonen i klinisk praksis for en oksaliplatindose på 85 mg/m².

Oksaliplatin ble først og fremst brukt i kombinasjon med kontinuerlig infusjon av 5-fluorouracil-baserte behandlingsregimer. For behandlingsplanen over to uker ble det brukt behandlingsregimer med 5-fluorouracil der bolus og kontinuerlig infusjon ble brukt.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon

Oksaliplatin skal ikke gis til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se punkt 4.3 og 5.2). Hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon er anbefalt dose oksaliplatin 85 mg/m² (se punkt 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

I en fase I-studie inkludert pasienter med flere nivåer av nedsatt leverfunksjon, så det ut til at hyppigheten og alvorlighetsgraden for sykdommer i lever- og galleveier, var relatert til progredierende sykdom og testet nedsatt leverfunksjon før oppstart. I kliniske studier ble ingen spesifikk dosejustering utført hos pasienter med unormale leverfunksjonsverdier.

Eldre pasienter

Det ble ikke observert økning i alvorlig toksisitet når oksaliplatin ble brukt som monoterapi eller i kombinasjon med 5-fluorouracil hos pasienter som er eldre enn 65 år. Følgelig trengtes ingen spesifikk dosetilpasning for eldre pasienter.

Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen relevant indikasjon for bruk av oksaliplatin hos barn. Effekten av oksaliplatin som monoterapi i en pediatrisk populasjon med massive tumorer, har ikke blitt fastslått (se punkt 5.1).

Administrasjonsmåte

Oksaliplatin gis som intravenøs infusjon.

Administreringen av oksaliplatin krever ingen forutgående hydrering.

Oksaliplatin fortynnet i 250 til 500 ml 5% glukoseoppløsning som gir en konsentrasjon på minimum 0,2 mg/ml, må tilføres via en sentral vene eller perifer vene over 2 til 6 timer.

Oksaliplatin-infusjon må alltid utføres før administrasjon av 5-fluorouracil.

Bruksanvisning

Oksaliplatin må fortynnes før bruk. Kun 5% glukoseoppløsning skal brukes til å fortynne konsentratet til infusjonsvæsken. For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se punkt 6.6.

Om infusjonen skulle settes ekstravasalt, avbryt umiddelbart.

4.3 Kontraindikasjoner

Oksaliplatin er kontraindisert hos pasienter som:

- har en kjent historikk med overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- ammer
- har myelosuppresjon før behandlingsstart, som vist av antall nøytrofile ved oppstart < 2x10⁹/liter og/eller antall blodplater < 100x10⁹/liter
- har perifer sensorisk nevropati med funksjonelle utfall før behandlingsstart
- har alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance mindre enn 30 ml/min) (se pkt 5.2).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Oksaliplatin må bare brukes ved onkologiavdelinger på sykehus og må kun administreres under tilsyn av spesialist innen onkologi.

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon bør overvåkes nøye for bivirkninger og dosen må justeres i henhold til toksisitet (se pkt. 5.2).

Hypersensitivitetsreaksjoner

Pasienter som tidligere har fått allergiske reaksjoner av platinaforbindelser må overvåkes nøye. Ved en anafylaktoid reaksjon skal infusjonen avbrytes umiddelbart og egnet symptomatisk behandling gis. Readministrering av oksaliplatin til slike pasienter er kontraindisert. Kryssreaksjoner, noen ganger fatale, er rapportert med alle platinaforbindelser.

Ved eventuell oksaliplatin ekstravasering må infusjon stoppes umiddelbart og vanlig symptomatisk lokalbehandling iverksettes.

Nevrologiske symptomer

Nevrologisk toksisitet overfor oksaliplatin bør overvåkes nøye, spesielt hvis administrert sammen med andre legemidler med spesifikk nevrologisk toksisitet.

En nevrologisk undersøkelse bør utføres før hver administrasjon, og deretter jevnlig.

For pasienter som utvikler akutt laryngofaryngeal dysestesi (se punkt 4.8) under eller i løpet av timene etter 2-timers infusjon, må den neste oksaliplatin-infusjonen administreres over 6 timer.

Perifer nevropati

Hvis nevrologiske symptomer (parestesier, dysestesier) oppstår, bør tid og alvorlighetsgrad tas i betraktning og følgende dosejusteringer bør utføres:

- hvis symptomer varer mer enn sju dager og i tillegg er plagsomme for pasienten, bør påfølgende oksaliplatin-dose reduseres fra 85 til 65 mg/m² (metastatisk behandling) eller 75 mg/m² (adjuvant behandling)
- hvis parestesi uten nedsatt funksjonsevne varer mer enn sju dager og i tillegg er plagsomme for pasienten, bør påfølgende oksaliplatin-dose reduseres fra 85 til 65 mg/m² (metastatisk behandling) eller 75 mg/m² (adjuvant behandling)
- hvis parestesi med nedsatt funksjonsevne vedvarer til neste syklus, må bruk av oksaliplatin avbrytes
- hvis disse symptomene forbedres etter at oksaliplatin-terapi avbrytes, kan gjenopptakelse av behandlingen vurderes.

Pasienter bør informeres om muligheten for vedvarende symptomer på perifer sensorisk nevropati etter avsluttet behandling. Lokalisert moderat parestesi eller parestesi som kan forstyrre funksjonelle aktiviteter, kan vedvare opptil 3 år etter opphør av adjuvant behandling.

Reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom (RPLS)

Det er rapportert om tilfeller av reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom (RPLS, også kjent som PRES, posterior reversibelt encefalopatisyndrom) hos pasienter som har fått oksaliplatin i kombinasjonsterapi. RPLS er en sjelden, reversibel, raskt progredierende nevrologisk lidelse som kan medføre kramper, hypertensjon, hodepine, forvirring, blindhet og andre visuelle og nevrologiske forstyrrelser (se pkt. 4.8). Diagnosen RPLS bekreftes med bildeundersøkelse av hjernen, fortrinnsvis MR.

Kvalme, oppkast, diaré, dehydrering og hematologiske forandringer

Gastrointestinal toksisitet som manifesteres som kvalme og oppkast, gir grunnlag for profylakse og/eller terapeutisk antiemetisk behandling (se punkt 4.8).

Dehydrering, paralytisk ileus, tarmobstruksjon, hypokalemi, metabolsk acidose og nedsatt nyrefunksjon kan forårsakes av alvorlig diaré/oppkast, spesielt når oksaliplatin blir brukt i kombinasjon med 5-fluorouracil.

Tilfeller av intestinal iskemi, noen med fatalt utfall, er rapportert i forbindelse med behandlingen med oksaliplatin. Ved intestinal iskemi skal behandlingen med oksaliplatin avsluttes og egnet symptomatisk behandling gis (se pkt. 4.8).

Hvis det oppstår hematologisk toksisitet (nøytrofile $< 1,5 \times 10^9$ /liter eller blodplater $< 50 \times 10^9$ /liter), bør administrasjon av neste kur utsettes til de hematologiske verdiene returnerer til akseptable nivåer. Kontroll av hematologisk status inkludert hvite blodceller med differensialtelling bør utføres før behandlingsstart og før hver enkelt behandlingskur. Myelosuppressive effekter kan komme i tillegg til de av samtidig kjemoterapi. Pasienter med alvorlig og vedvarende myelosuppresjon har høy risiko for infeksjonskomplikasjoner. Sepsis, nøytropen sepsis og septisk sjokk er rapportert hos pasienter behandlet med oksaliplatin, inkludert fatale tilfeller (se pkt. 4.8). Hvis noe av dette oppstår bør oksaliplatin avsluttes.

Pasienter må få tilstrekkelig informasjon om risikoen for diaré/oppkast, mukositt/stomatitt og nøytropeni etter administrasjon av oksaliplatin og 5-fluorouracil, slik at de raskt kan ta kontakt med behandlende lege og få hjelp.

Hvis mukositt/ stomatitt forekommer med eller uten nøytropeni, skal neste behandling utsettes til mukositt/stomatitt har nådd grad 1 eller mindre og/eller til antall nøytrofile er $\geq 1,5 \times 10^9$ /liter.

For oksaliplatin kombinert med 5-fluorouracil (med eller uten folinsyre), vil de vanlige dosejusteringene for toksisitet knyttet til 5-fluorouracil, gjelde.

Ved diaré Grad 4, nøytropeni Grad 3-4 (nøytrofile $< 1,0 \times 10^9$ /liter), febril nøytropeni (feber av ukjent opprinnelse uten klinisk eller mikrobiologisk dokumentert infeksjon med et absolutt nøytrofiltall $< 1,0 \times 10^9$ /l, kroppstemperatur $> 38,3^\circ\text{C}$ eller en vedvarende kroppstemperatur $> 38^\circ\text{C}$ i mer enn en time) eller trombocytopeni Grad 3-4 (blodplater $< 50 \times 10^9$ /liter), skal dosen med oksaliplatin reduseres fra 85 til 65 mg/m² (metastatisk behandling) eller 75 mg/m² (adjuvant behandling), i tillegg til eventuelle påkrevde dosereduksjoner for 5-fluorouracil.

Respiratorisk

Hvis det skulle oppstå uforklarlige respiratoriske symptomer som for eksempel ikke-produktiv hosting, dyspné, krakeleringer eller radiologiske lungeinfiltrater, må bruk av oksaliplatin avbrytes til videre lungeundersøkelser utelukker en interstitiell lungesykdom eller pulmonal fibrose (se punkt 4.8).

Blodsykdommer

Hemolytisk-uremisk-syndrom (HUS) er en livstruende bivirkning (frekvens ikke kjent). Behandling med oksaliplatin skal avsluttes ved første tegn på mikroangiopatisk hemolytisk anemi, slik som raskt fallende hemoglobin med samtidig trombocytopeni, forhøyet serumnivå av bilirubin, kreatinin, blod urea nitrogen eller LDH. Nyresvikt kan bli irreversibel ved avsluttet behandling og dialyse kan være nødvendig. Disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC), inkludert tilfeller med fatalt utfall, er rapportert i forbindelse med oksaliplatin behandling. Dersom DIC forekommer skal behandlingen avsluttes og egnet symptomatisk behandling iverksettes (se pkt. 4.8).

QT-forlengelse

QT-forlengelse kan føre til økt risiko for ventrikulære arytmier, inkludert Torsade de Pointes, som kan være fatale (se pkt. 4.8). QT-intervallet bør overvåkes regelmessig før og etter administrasjon av oksaliplatin. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som tidligere har hatt, eller som er predisponert for QT-forlengelse og pasienter med elektrolyttforsyrrelser slik som hypokalemi, hypokalsemi eller hypomagnesemi. Ved QT-forlengelse skal behandling med oksaliplatin avsluttes (se pkt. 4.5 og 4.8).

Rhabdomyolyse

Rhabdomyolyse er rapportert hos pasienter behandlet med oksaliplatin, inkludert tilfeller med fatalt utfall. Ved muskelsmerter og hevelser i kombinasjon med svakhet, feber eller mørkfarget urin, skal behandling med oksaliplatin avsluttes. Dersom det er fastslått rhabdomyolyse skal egnet behandling igangsettes. Forsiktighet anbefales dersom legemidler som er assosiert med rhabdomyolyse gis samtidig med oksaliplatin (se pkt. 4.5 og 4.8).

Gastrointestinale sår /gastrointestinal blødning og perforasjon

Behandling med oksaliplatin kan forårsake gastrointestinale sår og potensielle komplikasjoner slik som gastrointestinale blødning og perforasjon som kan være fatale. Ved gastrointestinale sår skal behandling med oksaliplatin avsluttes og egnet behandling igangsettes (se pkt. 4.8).

Hepatisk

Ved unormale leverfunksjonsverdier eller ved portal hypertensjon som ikke åpenbart skyldes levermetastaser, må man være oppmerksom på at legemiddelinduserte vaskulære leversykdommer kan oppstå i svært sjeldne tilfeller.

Graviditet

For bruk hos gravide kvinner, se punkt 4.6.

Fertilitet

Gentoksiske effekter ble observert med oksaliplatin i prekliniske studier. Derfor bør menn som behandles med oksaliplatin, ikke prøve å bli far i løpet av behandlingen og opptil 6 måneder etter behandlingen, og de bør søke råd om bevaring av sæd før behandlingen fordi oksaliplatin kan ha en fruktbarhetshemmende effekt som kan være irreversibel.

Kvinner bør ikke bli gravide under behandling med oksaliplatin, og de bør bruke en sikker prevensjonsmetode (se punkt 4.6).

Virkning av immunosuppressive stoffer / økt fare for infeksjoner:

Administrasjon av levende eller levende-svekkede vaksiner hos pasienter med svekket immunforsvar som følge av kjemoterapeutiske legemidler, kan medføre alvorlige eller livstruende infeksjoner. Vaksinasjon med levende vaksiner bør unngås hos pasienter som mottar oksaliplatin. Drepte eller inaktiverede vaksiner kan administreres. Responsen på slike vaksiner kan imidlertid bli redusert.

Peritoneal blødning kan oppstå når oksaliplatin administreres intraperitonealt (off-label administrasjonsvei).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Hos pasienter som har fått en enkelt dose med 85 mg/m² oksaliplatin like før administrasjon av 5-fluorouracil, har det ikke blitt observert noen endring i eksponeringsnivået for 5-fluorouracil. *In vitro* har det ikke blitt observert noen signifikant endringer i plasmaproteinbindingen av oksaliplatin observert i kombinasjon, med følgende legemidler: erytromycin, salicylat, granisetron, paklitaxel og natriumvalproat.

Forsiktighet bør utvises når oksaliplatin administreres sammen med andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet. Ved kombinasjon med slike legemidler, skal QT-intervallet overvåkes nøye (se pkt. 4.4). Forsiktighet bør utvises når oksaliplatin gis sammen med andre legemidler som er forbundet med rhabdomyolyse (se pkt. 4.4).

Vaksinasjon med levende eller levende svekkede vaksiner bør unngås hos pasienter som får oksaliplatin (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av oksaliplatin hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Oksaliplatin anbefales ikke under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Bruken av oksaliplatin skal bare vurderes etter at pasienten har blitt vurdert med tanke på risiko for fosteret og pasienten har gitt sitt samtykke.

Prevensjonsmidler må brukes under behandling og 4 måneder etter avsluttet behandling for kvinner, og 6 måneder etter avsluttet behandling for menn.

Amming

Det er ukjent om oksaliplatin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Oksaliplatin SUN er kontraindisert ved amming (se punkt 4.3).

Fertilitet

Oksaliplatin kan ha negativ effekt på fertilitet (se punkt 4.4).

Prevensjon hos menn og kvinner

På grunn av de potensielle gentoksiske effekter av oksaliplatin, egnede prevensjonsmidler må brukes under og etter behandlingens opphør, for kvinner i 4 måneder og for menn i 6 måneder.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke blitt gjennomført noen undersøkelser på evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner.

Oksaliplatin-behandling kan imidlertid gi økt risiko for svimmelhet, kvalme og oppkast samt andre nevrologiske symptomer som kan påvirke gange og balanse. Dette kan i liten til middels grad påvirke evnen til å kjøre og bruke maskiner.

Synsforstyrrelser, spesielt forbigående synstap (reversibel etter at behandlingen avsluttes), kan påvirke pasientens evne til å kjøre og bruke maskiner. Derfor bør pasienter advares om mulig påvirkning fra disse bivirkningene, på evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene fra oksaliplatin i kombinasjon med 5-fluorouracil/folinsyre (5-FU/FA) var gastrointestinale (diaré, kvalme, oppkast og mukositt), hematologiske (nøytropeni, trombocytopeni) og nevrologiske (akutt og dosekumulativ perifer sensorisk nevropati). Totalt sett var disse bivirkningene hyppigere og mer alvorlige ved kombinasjon mellom oksaliplatin og 5-FU/FA enn med kun 5-FU/FA.

Tabellarisk liste over bivirkninger

Frekvensene som rapporteres i tabellen under, er avledet fra kliniske forsøk ved metastatisk og adjuvant behandling (der henholdsvis 416 og 1108 pasienter er inkludert i behandlingsarmene oksaliplatin + 5-FU/FA) og fra erfaring etter markedsføring.

Frekvenser i denne tabellen er definert ut fra følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $\leq 1/1000$), svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utfra tilgjengelige data).

Ytterligere detaljer angis etter tabellen.

MedDRA system organklasse database	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
--	---------------	---------	-------------------	---------	------------

MedDRA system organklasse database	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer *	Infeksjoner	Rinitt Infeksjon i øvre luftveier Nøytropen sepsis	Sepsis +		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer*	Anemi Nøytropeni Trombocytopeni Leukopeni Lymfopeni	Febril nøytropeni		Immunoallergisk trombocytopeni Hemolytisk anemi	
Forstyrrelser i immunsystemet*	Allergi/ allergiske reaksjoner ++				
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi Hyperglykemi Hypokalemi Hyponatremi	Dehydrering Hypokalsemi	Metabolsk acidose		
Psykiatriske lidelser		Depresjon Insomni	Nervøsitet		
Nevrologiske sykdommer*-	Perifer sensorisk nevropati Sensoriske forstyrrelser Smaksforstyrrelser Hodepine	Svimmelhet Motorisk nevritt Meningisme		Dysartri Reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom (RPLS eller PRES) (se pkt. 4.4)	
Øyesykdommer		Konjunktivitt Synsforstyrrelser		Forbigående nedsatt visus Forstyrrelser i synsfeltet Optisk nevritt Forbigående synstap, reversibel etter at behandlingen avsluttes	
Sykdommer i øre og labyrint			Ototoksisitet	Døvhets	
Hjertesykdommer					Akutt koronar-

MedDRA system organklasse database	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
					syndrom, inkludert hjerteinfarkt og koronar- arteriespasme og angina pectoris hos pasienter behandlet med oksaliplatin i kombinasjon med 5-FU og bevacizumab
Karsykdommer		Blødning Rødming Dyp venetrombose Hypertensjon			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné Hoste Epistaksis	Hikke Lungeemboli		Interstitiell lungesykdom, noen ganger dødelig Pulmonal fibrose**	
Gastrointestinale sykdommer*	Kvalme Diaré Oppkast Stomatitt /mukositt Abdominal smerte Obstipasjon	Dyspepsi Gastroøsofageal refluks Gastrointestinal blødning Rektal blødning	Ileus Tarm- obstruksjon	Kolitt inkludert diaré forårsaket av <i>Clostridium difficile</i> Pankreatitt	Øsofagitt
Hud- og underhuds- sykdommer	Hudsykdommer Alopesi	Hudavskalling (dvs. hånd-fot- syndrom) Erytematøst utslett Utslett Hyperhidrose Neglsykdom			
Sykdommer i	Ryggsmerter	Artralgi			

MedDRA system organklasse database	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
muskler, bindevev og skjelett		Skjelettsmerter			
Sykdommer i nyre og urinveier		Hematuri Dysuri Unormal vannlatings- hyppighet			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Utmattelse Feber+++ Asteni Smerte Reaksjoner på injeksjonsstedet++++				
Undersøkelser	Førhøyede leverenzymmer Førhøyete alkalisk fosfatase i blodet Førhøyete bilirubin i blodet Førhøyete laktatdehydrogenase i blodet Vektøkning (adjuvant behandling)	Førhøyete kreatinin i blodet Vektnedgang (metastatisk behandling)			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Fall			

* Se flere detaljer under

** Se punkt 4.4.

+ inkludert fatale tilfeller

++ Svært vanlige allergier / allergiske reaksjoner som hovedsakelig forekommer under infusjonen, noen ganger fatale. Vanlige allergiske reaksjoner som hudutslett, spesielt elveblest (urtikaria), konjunktivitt og rinitt. Vanlige anafylaktiske eller anafylaktoide reaksjoner inkluderer bronkospasme, angioødem, hypotensjon, følelse av brystmerter og anafylaktisk sjokk. Forsinket hypersensitivitet er også rapportert for oksaliplatin timer eller til og med flere dager etter infusjonen.

+++ Svært vanlig er feber, frysninger (skjelvinger), enten som følge av infeksjon (med eller uten febril nøyтроpeni) eller med immunologisk opphav.

++++ Reaksjoner på injeksjonsstedet som lokal smerte, rødhet, hevelse og trombose er rapportert. Ekstravasering kan også medføre lokal smerte og betennelse som kan være alvorlig og medføre

komplikasjoner inkludert nekrose, spesielt hvis oksaliplatin administreres gjennom en perifer vene (se punkt 4.4).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Forekomst etter pasient (%), etter grad

Oksaliplatin og 5-FU/FA 85 mg/m ² annenhver uke	Metastatisk behandling			Adjuvant behandling		
	Alle	Gr 3	Gr 4	Alle	Gr 3	Gr 4
Anemi	82,2	3	<1	75,6	0,7	0,1
Nøytropeni	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Trombocytopeni	71,6	4	<1	77,4	1,5	0,2
Febril nøytropeni	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0

Sjeldne ($\geq 1/10\,000$, $\leq 1/1000$)

Disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC), inkludert tilfeller med fatalt utfall (se pkt. 4.4)

Rapportert etter markedsføring (frekvens ikke kjent)

Hemolytisk-uremisk syndrom, autoimmun pancytopeni, pancytopeni, sekundær leukemi

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Forekomst etter pasient (%), etter grad

Oksaliplatin og 5-FU/FA 85 mg/m ² annenhver uke	Metastatisk behandling	Adjuvant behandling
	Alle	Alle
Sepsis (inkludert sepsis og nøytropen sepsis)	1.5	1.7

Rapportert etter markedsføring (frekvens ikke kjent)

Septisk sjokk, inkludert fatale tilfeller

Forstyrrelser i immunsystemet

Forekomst av allergisk reaksjon per pasient (%), etter grad

Oksaliplatin og 5-FU/FA 85 mg/m ² annenhver uke	Metastatisk behandling			Adjuvant behandling		
	Alle	Gr 3	Gr 4	Alle	Gr 3	Gr 4
Allergiske reaksjoner/ Allergi	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

Nevrologiske sykdommer

Den dosebegrensende toksisiteten i oksaliplatin er nevrologisk. Den involverer en sensorisk perifer nevropati kjennetegnet ved dysestesi og/eller parestesi i ekstremitetene, med eller uten kramper, ofte utløst av kulde.

Disse symptomene forekommer hos opptil 95 % av pasienter som behandles. Varigheten av disse symptomene, som vanligvis går tilbake mellom behandlingene, øker med antall behandlingssykluser.

Smerte og/eller funksjonelle utfall, avhengig av varigheten av symptomene, indikerer dosejustering eller avbrudd i behandlingen (se pkt. 4.4).

Slike funksjonelle utfall inkluderer vansker med finmotoriske bevegelser og er en mulig konsekvens av sensorisk svekkelse. Risikoen for at det oppstår vedvarende symptomer for en kumulativ dose med 850 mg/m² (10 sykluser), er omtrent 10%, og 20% for en kumulativ dose på 1020 mg/m² (12 sykluser).

I de fleste tilfeller vil de nevrologisk symptomene forbedres eller forsvinne helt når behandlingen avsluttes. I den adjuvante behandlingen av tykktarmskreft 6 måneder etter avsluttet behandling, hadde 87 % av pasientene ingen eller svake symptomer. Etter opptil 3 års oppfølging hadde omtrent 3 % av pasientene enten vedvarende lokal parestesi av moderat intensitet (2,3 %) eller parestesi som kan forstyrre funksjonelle aktiviteter (0,5 %).

Det er rapportert om akutte nevrosensoriske manifestasjoner (se punkt 5.3). Symptomene starter innen timer etter administrasjon og forekommer ofte ved eksponering for kulde. De fremstår vanligvis som forbigående parestesi, dysestesi og hypestesi. Et akutt syndrom av faryngolaryngeal dysestesi forekommer hos 1 % - 2 % av pasientene, og kjennetegnes av subjektive følelser av dysfagi eller dyspné/kvelningsfølelse, uten noe objektivt tegn på pustebesvær (ingen cyanose eller hypoksi) eller av laryngospasme eller bronkospasme (ingen stridor eller hvesing). Selv om antihistaminer og bronkodilatorer er blitt ordinert i slike tilfeller, vil symptomene raskt reverseres, selv uten behandling. Forlengelse av infusjonen bidrar til å redusere forekomsten av dette syndromet (se punkt 4.4). Noen ganger har andre symptomer blitt observert, inkludert kjevespasme/muskelspasmer/muskelsammentrekninger-ufrivillige/muskelrykning/myoklonus, unormal koordinering/unormal gange/ ataksi/ balanseforstyrrelser, stramhet i hals eller bryst/ trykk/ ubehag/smerte. I tillegg kan kranienervedysfunksjon være assosiert med bivirkningene nevnt over, eller også forekomme som en isolert hendelse som for eksempel ptose, dobbeltsyn, afoni/dysfoni/heshet, noen ganger beskrevet som stemmebåndslammelse, unormal tungefølelse eller dysartri, noen ganger beskrevet som afasi, trigeminusneuralgi/ansiktssmerte/øyesmerte, nedsatt synsklarhet, synsfeltsforstyrrelser.

Andre nevrologiske symptomer som dysartri, tap av dyp senerefleks og Lhermittes symptom har blitt rapportert under behandling med oksaliplatin. Isolerte tilfeller av optisk nevritt er rapportert.

Rapportert etter markedsføring (frekvens ikke kjent)

Kramper, iskemisk eller hemoragisk cerebrovaskulær lidelse

Hjertesykdommer

Rapportert etter markedsføring (frekvens ikke kjent)

QT-forlengelse kan føre til økt risiko for ventrikulære arytmier, inkludert Torsade de Pointes, som kan være fatale (se pkt. 4.4).

Akutt koronar-syndrom, inkludert hjerteinfarkt og koronar arterio-spasme og angina pectoris hos pasienter behandlet med oksaliplatin i kombinasjon med 5-FU og bevacizumab

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Rapportert etter markedsføring (frekvens ikke kjent)

Laryngospasme, lungebetennelse og bronkopneumoni, inkludert dødelige utfall

Gastrointestinale sykdommer

Forekomst etter pasient (%), etter grad

Oksaliplatin og 5-FU/FA 85 mg/m ²	Metastatisk behandling	Adjuvant behandling

annenhver uke						
	Alle	Gr 3	Gr 4	Alle	Gr 3	Gr 4
Kvalme	69,9	8	<1	73,7	4,8	0,3
Diaré	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Oppkast	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mukositt/stomatitt	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Profylakse og/eller behandling med potent antiemetikum er indisert.

Dehydrering, paralytisk ileus, tarmobstruksjon, hypokalemi, metabolsk acidose og nedsatt nyrefunksjon kan skyldes alvorlig diaré/oppkast, spesielt når oksaliplatin kombineres med 5-fluorouracil (5 FU) (se punkt 4.4).

Rapportert etter markedsføring (frekvens ikke kjent)

Intestinal iskemi, noen med fatalt utfall (se pkt. 4.4).

Gastrointestinale sår og perforasjon, som kan være fatale (se pkt. 4.4).

Sykdommer i lever og galleveier

Svært sjelden ($\leq 1/10\ 000$)

Lever sinusoidal obstruksjonssyndrom, også kalt veneobstruksjonssykdom i lever, eller patologiske manifestasjoner relatert til slike leversykdommer, inkludert peliose hepatitt, nodulær regenerativ hyperplasi og perisinusoidal fibrose. Kliniske manifestasjoner kan være portal hypertensjon og/eller økte transaminaser.

Ikke kjent

Fokal nodulær hyperplasi

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Rapportert etter markedsføring (frekvens ikke kjent)

Rhabdomyolyse, inkludert tilfeller med fatalt utfall (se pkt. 4.4).

Hud- og underhudssykdommer

Rapportert etter markedsføring (frekvens ikke kjent)

Hypersensitivitetsvaskulitt

Sykdommer i nyre og urinveier

Svært sjelden ($\leq 1/10\ 000$)

Akutt tubulær nekrose, akutt interstitiell nefritt og akutt nyresvikt.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen kjent motgift mot oksaliplatin. Ved overdosering kan man forvente en forverring av bivirkningene. Hematologiske parametere bør monitoreres og symptomatisk behandling gis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: andre antineoplastiske midler, platinaforbindelser.
ATC-kode: L01XA 03

Virkningsmekanisme

Oksaliplatin er et antineoplastisk aktivt stoff som tilhører en ny gruppe av platinaforbindelser der platinaatomet er kompleksert med 1,2-diaminocykloheksan (DACH) og en oksalatgruppe.

Oksaliplatin er en enkel enantiomer, (SP-4-2)-[(1R,2R)-sykloheksan-1,2-diamin-kN, kN'] [ethanedioato(2-)-kO¹, kO²] platina.

Oksaliplatin viser et bredt spekter av både cytotoksisk aktivitet *in vitro* og antitumoral aktivitet *in vivo*. Dette gjelder for flere ulike modellsystemer av tumorer, inkludert humane modeller av kolorektalkreft. Oksaliplatin har også effekt både *in vitro* og *in vivo* i mange forskjellige cisplatinresistente modeller.

Synergistisk cytotoksisk effekt er blitt observert ved kombinasjon med 5-fluorouracil, både *in vitro* og *in vivo*.

Selv om virkningsmekanismen til oksaliplatin ikke er fullstendig kjent, viser studier at hydrerte former som følge av biotransformering av oksaliplatin, interagerer med DNA og danner kryssbindinger (intrastrand og interstrand). Dette avbryter DNA-syntesen og gir cytotoksiske effekter og antitumoreffekter.

Klinisk effekt og sikkerhet

Hos pasienter med metastaserende kolorektalkreft er effekten av oksaliplatin (85 mg/m² gjentatt annenhver uke) kombinert med 5-fluorouracil/folinsyre (5-FU/FA), rapportert i tre kliniske studier:

- for førstelinjebehandling, i den to-armede sammenlignende fase III-studien EFC2962, ble 420 pasienter randomisert til å motta enten bare 5 FU/FA (LV5FU2, n=210), eller en kombinasjon av oksaliplatin og 5-FU/FA (FOLFOX4, N=210)
- for tidligere behandlede pasienter, i den tre-armede sammenlignende fase III-studien EFC4584, ble 821 pasienter som var motstandsdyktige mot behandling med irinotecan (CPT-11) + 5-FU/FA, randomisert til enten å motta kun 5-FU/FA (LV5FU2, N=275), oksaliplatin som monoterapi (N= 275) eller kombinasjon av oksaliplatin med 5-FU/FA (FOLFOX4, N=271).
- til slutt, den ikke-kontrollerte fase II-studien EFC2964 med pasienter som var motstandsdyktige mot behandling med kun 5-FU/FA, som ble behandlet med en kombinasjon av oksaliplatin og 5-FU/FA (FOLFOX4, n=57).

De to randomiserte kliniske studiene, EFC2962 i førstelinjebehandling og EFC4584 for pasienter som tidligere hadde fått behandling, viste en signifikant høyere responsrate og forlenget progresjonsfri overlevelse (PFS)/tid til progresjon (TTP) sammenlignet med behandling kun med 5-FU/FA. I EFC4584 som ble utført blant tidligere behandlede pasienter med motstandsdyktighet, ble forskjellen i median total overlevelsestid (OS) mellom kombinasjonen av oksaliplatin og 5-FU/FA, ikke funnet å være statistisk signifikant.

Responsrate for FOLFOX4 versus LV5FU2

Responsrate, % (95 % KI) uavhengig radiologisk gjennomgang ITT-analyse	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatin som monoterapi
Førstelinjebehandling EFC2962	22(16-27)	49(42-56)	IR*
Responsvurdering hver 8. uke	P-verdi = 0,0001		

Tidligere behandlede pasienter EFC4584 (motstandsdyktige mot CPT-11 + 5-FU/FA)	0,7(0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
Responsvurdering hver 6. uke	P-verdi < 0,0001		
Tidligere behandlede pasienter			
EFC2964	IR*	23	IR*
(motstandsdyktig mot 5-FU/FA)		(13-36)	
Responsvurdering hver 12. uke			

*IR: Ikke relevant

Median progresjonsfri overlevelse (PFS - Progression Free Survival) / median tid til progresjon (TTP) FOLFOX4 vs. LV5FU2

Median PFS/TTP Måneder (95 % KI) uavhengig radiologisk gjennomgang ITT-analyse	LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatin som monoterapi
Førstelinjebehandling EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	IR*
	Logrank P-verdi = 0,0003		
Tidligere behandlede pasienter EFC4584 (TTP) (motstandsdyktig mot CPT-11 + 5-FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Logrank P-verdi < 0,0001		
Tidligere behandlede pasienter			
EFC2964	IR*	5,1	IR*
(motstandsdyktig mot 5-FU/FA)		(3,1-5,7)	

*IR: Ikke relevant

Median total overlevelsestid (OS - overall survival) for FOLFOX4 vs. LV5FU2

Median OS, måneder (95 % KI) I.1.1 ITT-analyse	I.1.2 LV5FU2	FOLFOX4	Oksaliplatin som monoterapi
Førstelinjebehandling EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	IR*
	Logrank P-verdi = 0,12		
Tidligere behandlede pasienter EFC4584 (motstandsdyktig mot CPT-11 + 5-FU/FA)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Logrank P-verdi = 0,09		
Tidligere behandlede pasienter			
EFC2964	IR*	10,8	IR*
(motstandsdyktig mot 5-FU/FA)		(9,3-12,8)	

*IR: Ikke relevant

Blant tidligere behandlede pasienter (EFC4584) som viste symptomer før oppstart, var det en høyere andel av de som ble behandlet med oksaliplatin og 5-FU/FA, som opplevde en vesentlig forbedring i sine sykdomsrelaterte symptomer, sammenlignet med de som kun ble behandlet med 5-FU/FA (27,7 % versus 14,6 % p = 0,0033).

Blant pasienter uten tidligere behandling (EFC2962), ble det ikke funnet noen statistisk signifikant forskjell mellom de to behandlingsgruppene for noen av livskvalitetsdimensjonene. Poengsummene for

livskvalitet var imidlertid generelt høyere i kontrollarmen for måling av global helsestatus og smerte, og lavere i oksaliplatin-armen for kvalme og oppkast. For adjuvant behandling, i den sammenlignende MOSAIC fase III-studien (EFC3313), ble 2246 pasienter (899 fase II/Dukes' B2 og 1347 fase III/Dukes' C) videre til fullstendig reseksjon av primærtumoren i tykktarmskreft, randomisert til enten bare 5-FU/FA (LV5FU2, N=1123 (B2/C = 448/675) eller til en kombinasjon av oksaliplatin og 5-FU/FA (FOLFOX4, N=1123 (B2/C) = 451/672).

EFC 3313 3 års sykdomsfri overlevelse (ITT-analyse)* for hele populasjonen.

Behandlingsarm FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Prosent 3 års sykdomsfri overlevelse (95 % KI)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Hazard ratio (95 % KI)	0,76 (0,64-0,89)	
Stratifisert logrank-test	P=0,0008	

* median oppfølgingstid på 44,2 måneder (alle pasienter fulgt i minst 3 år)

Studien viste en samlet signifikant fordel med hensyn på sykdomsfri overlevelse etter 3 år for kombinasjonen av oksaliplatin og 5-FU/FA (FOLFOX4) sammenlignet med 5-FU/FA gitt alene (LV5FU2).

EFC 3313 3 års sykdomsfri overlevelse (ITT-analyse)* i henhold til sykdommens fase.

Pasientfase	Fase II (Dukes' B2)		Fase III (Dukes' C)	
Behandlingsarm	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Prosent 3 års	84,3	87,4	65,8	72,8
Sykdomsfri overlevelse (95 % KI)	(80,9-87,7)	(84,3-90,5)	(62,2-69,5)	(69,4-76,2)
Hazard ratio (95 % KI)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62 – 0,90)	
Logrank-test	P=0,151		P=0,002	

* median oppfølgingstid på 44,2 måneder (alle pasienter fulgt i minst 3 år)

Total overlevelse (ITT-analyse)

Ved tiden for analysen av 3 års sykdomsfri overlevelse som var det primære endepunktet for MOSAIC-studien, levde fremdeles 85,1 % av pasientene i FOLFOX4-armen sammenlignet med 83,8 % av pasientene i LV5FU2-armen. Dette kan oversettes til en total risikoreduksjon i mortalitet med 10 % til fordel for FOLFOX4, uten at resultatet er statistisk signifikant (hazard ratio = 0,90). Tallene viste 92,2 % versus 92,4 % i fase II (Duke's B2) subpopulasjon (hazard ratio =1,01) og 80,4 % versus 78,1 % for fase III (Duke's C) subpopulasjon (hazard ratio = 0,87), for henholdsvis FOLFOX4 og LV5FU2.

Pediatrik populasjon

Oksaliplatin som monoterapi har blitt evaluert i pediatrik populasjon i 2 fase I-studier (69 pasienter) og 2 fase II-studier (166 pasienter). Totalt har 235 pediatriske pasienter (7 måneder - 22 år) med massive tumorer, blitt behandlet. Effektiviteten til oksaliplatin som monoterapi i den behandlede pediatriske populasjonen, er ikke blitt fastslått. Rekruttering til begge fase II-studiene ble stoppet på grunn av manglende tumorrespons.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken i de enkelte aktive stoffene er ikke klarlagt. De farmakokinetiske egenskapene til ultrafiltrerbar platina, som representerer en blanding av alle ubundne, aktive og inaktive platinaforbindelser, etter to timers infusjon med 130 mg/m² oksaliplatin hver tredje uke i 1-5 sykluser og 85 mg/m² oksaliplatin annenhver uke i 1 til 3 sykluser, er som følger:

Sammendrag av farmakokinetiske parametre for platina, beregnet ut fra ultrafiltrat etter multiple doser av oksaliplatin 85 mg/m² annenhver uke eller 130 mg/m² hver tredje uke

Dose 85 mg/m²	C_{max}µg /mL	AUC 0-48 µg.t/mL	AUC µg.t/mL	t_{1/2α} t	t_{1/2β} t	t_{1/2γ} t	Vss L	CL L/t
Gjennomsnitt	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
SD	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m²								
Gjennomsnitt	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
SD	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Gjennomsnitt for AUC₀₋₄₈, og C_{max}-verdier ble bestemt ved syklus 3 (85 mg/m²) eller syklus 5 (130 mg/m²).

Gjennomsnitt for AUC, Vss, CL og CL_{R0-48}-verdier ble bestemt ved syklus 1.

C_{end}, C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, Vss og CL-verdier ble bestemt med en ikke-kompartiment-analyse.

t_{1/2α}, t_{1/2β} og t_{1/2γ} ble bestemt med en kompartiment-analyse (syklus 1-3 kombinert).

Etter en 2 timers infusjon gjenfinnes 15 % av administrert platina i blodsirkulasjonen, og de resterende 85 % har raskt blitt distribuert til vev eller blitt utskilt via urinen. Irreversibel binding til røde blodlegemer og plasma resulterer i en halveringstid som er nær den naturlige livslengden for røde blodlegemer og serumalbumin. Ingen akkumulering i plasma av ultrafiltratet etter 85 mg/m² annenhver uke eller 130 mg/m² hver tredje uke har blitt observert, og steady state ble oppnådd innen syklus én i denne matrisen. Inter- og intraindividuelle variasjoner er generelt små.

In vitro biotransformasjon anses å være et resultat av ikke-enzymatisk nedbrytning. Det er ikke påvist noen cytokrom P450-mediert metabolisme av diaminocykloheksanringen (DACH).

Det skjer en omfattende metabolisme av oksaliplatin, og ingen uforandrede aktive stoffer kunne påvises i ultrafiltratet av plasma etter 2-timers infusjon. Flere cytotoxiske biotransformasjonsprodukter inkludert monokloro-, dikloro- og diaqua-DACH platinaforbindelser er funnet i blodsirkulasjonen sammen med et antall inaktive konjugater ved senere tidspunkt. Platina utskilles fortrinnsvis via urin, og det meste utskilles i løpet av de første 48 timene etter administrering. Dag fem ble omtrent 54 % av den totale dosen gjenfunnet i urinen og < 3 % i feces.

Effekten av nedsatt nyrefunksjon på fordelingen av oksaliplatin er undersøkt hos pasienter med varierende grader av nyrefunksjon. Oksaliplatin ble gitt som en dose på 85 mg/m² i kontrollgruppen med normal nyrefunksjon (CL_{Cr} > 80 ml/min, n=12) og til pasienter med mild (CL_{Cr} = 50 til 80 ml/min, n=13) og moderat (CL_{Cr} = 30 til 49 ml/min, n=11) nedsatt nyrefunksjon, og som en dose på 65 mg/m² til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CL_{Cr} < 30 ml/min, n=5). Median eksponering var henholdsvis 9, 4, 6 og 3 sykluser, og PK-data i syklus 1 ble målt i henholdsvis 11, 13, 10 og 4 pasienter.

Det var en økning i plasmaultrafiltrat (PUF) platina AUC, AUC/dose og en reduksjon i total og renal CL og Vss med økende nedsatt nyrefunksjon, spesielt i den (lille) gruppen pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon: Punktestimatet (90 % KI) av beregnet gjennomsnittlig forholdstall ved renal status versus normal nyrefunksjon for AUC/dose var 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) og 4,81 (3,49, 6,64) for pasienter med mild og moderat og alvorlig nyresvikt.

Eliminering av oksaliplatin er signifikant korrelert med kreatininclearance. Total PUF platina CL var henholdsvis 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) og 0,21 (0,15, 0,29) og for Vss henholdsvis 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) og 0,27 (0,20, 0,36) for pasienter med mild, moderat og alvorlig nyresvikt. Total utskillelse fra kroppen (total body clearance) av PUF platina ble derfor redusert med henholdsvis 26 % ved mild, 57 % ved moderat og 79 % ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon i forhold til pasienter med normal funksjon.

Renal utskillelse av PUF platina ble redusert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon med 30 % ved mild, 65 % ved moderat og 84 % ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal funksjon.

Det var en økning i betahalveringstid av PUF platina med økende grad av nedsatt nyrefunksjon, hovedsakelig i alvorlig-gruppen. På tross av et lite antall pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er disse dataene av betydning for pasienter med alvorlig nyresvikt, og bør tas i betraktning ved forskrivning av oksaliplatin til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Målorganene som ble identifisert i prekliniske arter (mus, rotter, hunder og/eller aper) i singel- og multidoserstudier, inkluderte benmargen, gastrointestinalesystemet, nyrene, testiklene, nervesystemet og hjertet. Toksisiteten i målorganene som ble observert hos dyr, samsvarer med toksisiteten forårsaket av andre platinaforbindelser og DNA-skadende, cytotoksiske legemidler som brukes i behandling av kreft hos mennesker, med unntak av hjertepåvirkningen. Hjertepåvirkningen ble kun observert hos hunder og inkluderte elektrofysiologiske forstyrrelser med dødelig ventrikkelflimmer.

Kardiotoksisiteten antas å være spesifikk for hunden, ikke bare fordi den kun ble observert hos hunden, men også fordi dosen som forårsaket dødelig kardiotoksisitet hos hunder (150 mg/m²), ble tolerert bra hos mennesker. Prekliniske studier på sensoriske nevroner hos rotter, antyder at de akutte nevrosensoriske symptomene som er relatert til oksaliplatin, involverer en interaksjon med de spenningsstyrte Na⁺-kanalene.

Oksaliplatin var mutagent og klastogent i pattedyrbaserte testsystemer, og forårsaket embryoføtal toksisitet hos rotter. Oksaliplatin anses som trolig karsinogent, selv om ingen karsinogenitetsstudier er gjennomført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Vann til injeksjon

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt 6.6.

6.3 Holdbarhet

18 måneder

Etter fortynning i 5 % (50 mg/ml) glukose har infusjonsvæsken vist seg å være kjemisk og fysisk stabil i 24 timer ved romtemperatur (15-25°C) eller i 48 timer i kjøleskap (2°C-8°C).

Av mikrobiologiske hensyn bør den klargjorte infusjonen brukes umiddelbart.

Hvis den ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk, og disse skal normalt ikke overskride 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre fortynning har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se punkt 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Oksaliplatin SUN 5 mg/ml konsentrat for infusjonsvæske, oppløsning leveres i fargeløs, type I glassflaske med 20 mm grå bromobutylgummipropp med en 20 mm blodrød aluminiumsforsegling (50 mg/ 10 ml), en mørkeblå aluminiumsforsegling (100 mg/20 ml) eller en lysegul aluminiumsforsegling (200 mg/40 ml) og et inngrepssikkert foret lokk.

Pakningsstørrelser:

50 mg/10 ml og 100 mg/20 ml: 30 ml hetteglass
200 mg/40 ml: 50 ml hetteglass
1 eller 5 hetteglass per eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

På samme måte som med andre potensielt giftige stoffer, må det utvises forsiktighet ved håndtering og preparering av oksaliplatin-oppløsninger.

Instrukser for håndtering

Når helsepersonell håndterer dette cytotoksiske middelet, må alle forholdsregler følges for å beskytte personell og omgivelser.

Tilberedning av cytotoksiske oppløsninger til injeksjon må utføres av et erfarent og spesialisert helsepersonell med kunnskaper om slike legemidler. Tilberedningen må skje under forhold som garanterer produktets kvalitet, beskyttelse av miljøet og helsepersonellet som håndterer legemidlet, og være i samsvar med sykehusets rutiner. Tilberedning må utføres på et spesielt anvist sted. Det er forbudt å røyke, spise eller drikke i et slikt område

Personell må utstyres med egnet verneutstyr, især langermet frakk, munnbind, hetter, vernebriller, sterile engangshansker, verneduker for tilberedningsplassen samt beholder med pose for risikoavfall.

Ekskreter og oppkast må håndteres med forsiktighet.

Gravide kvinner må advares om at de ikke må håndtere cytotoksiske midler.

Enhver ødelagt beholder må betraktes som forurensset avfall og behandles med forholdsreglene som gjelder for forurensset avfall. Forurensset avfall skal brennes i harde, riktig merkede beholdere. Se avsnittet «Destruksjon» under.

Hvis oksaliplatin-konsentrat eller infusjonsoppløsning skulle komme i kontakt med huden, må den skylles umiddelbart og grundig med vann.

Hvis oksaliplatin-konsentrat eller infusjonsoppløsning skulle komme i kontakt med slimhinner, må de skylles umiddelbart og grundig med vann.

Spesielle forholdsregler for administrasjon

- IKKE bruk injeksjonsutstyr som inneholder aluminium.
- MÅ IKKE administreres ufortynnet.
- Bare 5 % (50 mg/ml) glukoseoppløsning må brukes som fortynningsvæske. MÅ IKKE fortynnes for infusjon med natriumklorid- eller kloridholdige løsninger.
- MÅ IKKE blandes med noen andre legemidler i samme infusjonspose eller administreres samtidig via samme infusjonsslange.
- MÅ IKKE blandes med alkaliske legemidler eller løsninger, spesielt ikke med 5-fluorouracil, folinsyrepreparater som inneholder trometamol som hjelpestoff og trometamolsalter i andre aktive substanser. Alkaliske legemidler eller løsninger vil ha en negativ innvirkning på stabiliteten i oksaliplatin.

Instrukser for bruk med folinsyre (for eksempel kalsiumfolinat eller dinatriumfolinat)

Oksaliplatin 85 mg/m² intravenøs infusjon i 250 til 500 ml 5 % (50 mg/ml) glukoseløsning gis samtidig som folinsyre via intravenøs infusjon i 5 % glukoseløsning over 2 til 6 timer, via en Y-slange plassert rett foran infusjonsstedet.

Disse to legemidlene skal ikke kombineres i samme infusjonspose. Folinsyre (FA) må ikke inneholde trometamol som hjelpestoff, og må kun fortynnes med en isotonisk 5 % glukoseoppløsning, aldri i alkaliske løsninger eller natriumklorid- eller kloridholdige løsninger.

Instrukser for bruk med 5-fluorouracil (5 FU)

Oksaliplatin skal alltid administreres før fluoropyrimidiner – dvs. 5-fluorouracil (5 FU).

Skyll slangen etter administrasjon av oksaliplatin, og administrer deretter 5-fluorouracil (5 FU). For ytterligere informasjon om legemidler kombinert med oksaliplatin, se respektive produsenters preparatomtale.

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Inspiser visuelt før bruk. Det må kun brukes klare løsninger uten partikler. Legemiddelet er bare til engangsbruk. Alt ubrukt konsentrat skal kasseres.

Instrukser for fortynning.

Trekk ut den ønskede mengden konsentrat fra hetteglasset (-ene), og fortynn deretter med 250 til 500 ml 5 % glukoseløsning for å gi en oksaliplatin-konsentrasjon i området 0,2 mg/ml til 0,7 mg/ml. Konsentrasjonsområdet med påvist fysisk-kjemisk stabilitet for oksaliplatin er 0,2 mg/ml til 0,7 mg/ml.

Administreres gjennom intravenøs infusjon.

Den kjemiske og fysiske bruksstabiliteten har vist seg å kunne bevares i 24 timer ved romtemperatur (15-25°C) eller i 48 timer i kjøleskap (2°C-8°C). Sett fra et mikrobiologisk synspunkt bør denne klargjorte infusjonen brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk, og disse skal normalt ikke overskride 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre fortynning har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

Inspiser visuelt før bruk. Det må kun brukes klare løsninger uten partikler.

Legemiddelet er kun til engangsbruk. All ubrukt infusjonsoppløsning skal kasseres.

Bruk ALDRI natriumklorid eller kloridholdige løsninger til fortynning.

Kompatibiliteten i oksaliplatin infusjonsoppløsning har blitt testet med representative PVC-baserte slangesett.

Infusjon

Administrasjonen av oksaliplatin krever ikke prehydrering.

Oksaliplatin fortynnet i 250 til 500 ml av en 5% glukoseoppløsning som gir en konsentrasjon på minimum 0,2 mg/ml, må enten tilføres via en perifer vene eller en sentral vene over 2 til 6 timer. Når oksaliplatin administreres med 5-fluorouracil, må oksaliplatin-infusjonen utføres før administrasjon av 5-fluorouracil.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i henhold til retningslinjene som gjelder for cytotoksiske midler og i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MT nr. 12-8909

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05.07.2012

Dato for første siste fornyelse: 11.12.2014

10. OPPDATERINGSDATO

10.01.2024